



PCT/FR 2004/002409

- 8 OCT. 2004

REC'D 03 DEC 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 OCT. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 300301

| | | | |
|--|----------------------|--|------|
| REMISE DES PIÈCES DATE 25 SEPT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0311264 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 25 SEP. 2003 PAR L'INPI | | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET BEAU DE LOMENIE 158, rue de l'Université 75340 PARIS CEDEX 07 | |
| Vos références pour ce dossier (facultatif) H151440/37.MLG | | | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie | | <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| Demande de brevet | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Demande de certificat d'utilité | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande divisionnaire | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande de brevet initiale | | N° | Date |
| ou demande de certificat d'utilité initiale | | N° | Date |
| Transformation d'une demande de brevet européen | | <input type="checkbox"/> | |
| Demande de brevet initiale | | N° | Date |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) "Nouveaux dérivés 666 du thioxylose" | | | |
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR | | <input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| Nom ou dénomination sociale | | LABORATOIRES FOURNIER S.A. | |
| Prénoms | | | |
| Forme juridique | | Société Anonyme | |
| N° SIREN | | | |
| Code APE-NAF | | | |
| Adresse | Rue | 42, rue de Longvic | |
| | Code postal et ville | 21300 CHENOVE | |
| | Pays | FRANCE | |
| Nationalité | | Française | |
| N° de téléphone (facultatif) | | | |
| N° de télécopie (facultatif) | | | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |



16 bis, rue de Saint Pétersbourg
93800 Paris Cedex 08
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

Requête le 27/09/04

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

25 SEPT 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0311264

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

H151440/37.MLG

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET BEAU DE LOMENIE
158, rue de l'Université
75340 PARIS CEDEX 07

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouveaux composés du thioxylose, procédé de préparation, compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en thérapeutique.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR

☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Nom ou dénomination sociale

LABORATOIRES FOURNIER S.A.

Prénoms

Forme juridique

Société Anonyme

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

42, rue de Longvic

Code postal et ville

21300 CHENOVE

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

R2

| | | | |
|--|----------------------|--|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE 25 SEPT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0311264 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | Réservé à l'INPI | |
| Vos références pour ce dossier : (facultatif) | | H151440/37.MLG | |
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | | |
| Prénom | | | |
| Cabinet ou Société | | CABINET BEAU DE LOMENIE | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | | |
| Adresse | Rue | 158, rue de l'Université | |
| | Code postal et ville | 75 340 PARIS CEDEX 07 | |
| N° de téléphone (facultatif) | | 01.44.18.89.00 | |
| N° de télécopie (facultatif) | | 01.44.18.04.23 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| Païement échelonné de la redevance | | Païement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) : | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI | |
| Marie-Louise GILLARD CPI N° 92.1099 | | MME D. JARCAUX | |

La présente invention concerne de nouveaux composés du 5-thioxylose, préférentiellement des dérivés de type 5-thioxylopyranose, ainsi que leur procédé de préparation et leur utilisation en tant que principe actif de médicaments, notamment destinés au traitement ou à la prévention des thromboses.

5 *Art antérieur*

On connaît déjà des dérivés du D-xylose, par exemple dans EP 051 023 B1, US 4 877 808, EP 421 829 B1 ou dans la publication J. Med. Chem. Vol. 36 n° 7, p 898-903. Les composés décrits dans ces documents sont utiles pour réduire les risques de thrombose veineuse chez l'homme. Le mécanisme d'action de ces
10 composés semble être un effet sur les glycosaminoglycanes plasmatiques (J. Biol. Chem., Vol 270 n° 6 p 2662-68, Thromb. Haemost. 1999, 81 p 945-950).

La plupart des composés décrits sont des dérivés résultant du couplage d'un sucre et d'un dérivé aromatique, notamment d'un noyau benzénique diversement substitué. La partie aglycone de ces composés est généralement à caractère
15 hydrophobe. On entend par "partie aglycone" la partie non glucidique de ces composés. En conséquence les composés de l'art antérieur, s'ils présentent l'avantage de posséder une bonne activité lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ne sont pratiquement pas utilisables lorsqu'une administration par voie injectable est préférable ou ne peut pas être évitée.

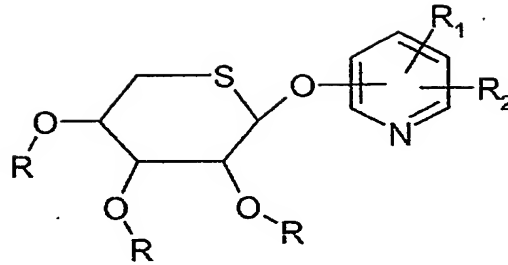
20 *Objet de l'invention*

On a maintenant découvert que des dérivés du thioxylose, dont l'aglycone présente un caractère plus hydrophile, ont une bonne activité antithrombotique, et sont susceptibles d'être administrés soit par voie orale, soit par voie injectable.

Description

25 Les nouveaux composés selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

a) les composés de formule :



I

dans laquelle :

- le groupe pentapyranosyle représente un groupe 5-thio-β-D-xylopyranosyle ou un groupe 5-thio-β-L-xylopyranosyle,
- 5 - R représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle en C₂-C₆, ou un groupe -COOR',
- R' représente un groupe alkyle en C₁-C₃,
- R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, ou
- 10 un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par un noyau aromatique ;
- b) leurs sels d'addition, oxydes ou sels d'ammonium quaternaires.

L'invention a également pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule I ainsi que de leurs sels d'addition, oxydes ou sels d'ammonium quaternaire.

L'invention concerne également les composés de formule I pour leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active.

En particulier, l'invention concerne l'utilisation d'au moins une substance choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition, oxydes ou sels d'ammonium quaternaire non toxiques pour la préparation d'un médicament, utile en thérapeutique humaine ou animale, destiné à la prévention ou au traitement des thromboses, notamment les thromboses veineuses. Les composés selon l'invention étant actifs selon un mode d'action faisant intervenir les glycosaminoglycanes, ils pourront être utiles en tant que principe actif d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de toute autre maladie dans laquelle les glycosaminoglycanes sont impliqués.

Description détaillée

Dans la formule I, on entend par groupe alkyle en C₁-C₄ une chaîne hydrocarbonée linéaire, ramifiée ou cyclisée ayant de 1 à 4 atomes de carbone. Des exemples de groupes alkyle en C₁-C₄ sont notamment les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, 1-méthyléthyle, 1,1-diméthyléthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle, cyclopropyle ou cyclopropylméthyle.

Par groupe alkyle éventuellement substitué par un noyau aromatique, on entend par exemple un groupe phénylméthyle (benzyle) ou phényléthyle.

Par halogène, il faut comprendre un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, et préférentiellement un atome de chlore, de fluor ou de brome.

Par groupe acyle en C₂-C₆, on désigne les groupes acétyle, propanoyle, butanoyle, pentanoyle, hexanoyle, ainsi que leurs homologues dans lesquels la chaîne peut être ramifiée.

Par pentapyranose, on comprend un pentose (sucre à 5 carbones) sous sa forme pyranose. Parmi les composés de l'invention, on préfère ceux dans lesquels le groupe pentapyranosyle est le groupe 5-thio-β-D-xylopyranosyle.

Par oxydes, on entend les dérivés N-oxydes du noyau pyridine.

Par sels d'ammonium quaternaire, on entend les sels d'ammonium issus de la réaction de l'azote de la pyridine avec par exemple un composé halogéné, ladite réaction conduisant à la formation d'un halogénure de pyridinium.

Par sels d'addition, on entend les sels d'addition obtenus par réaction d'un composé de formule I avec un acide minéral ou organique. De préférence, il s'agit des sels d'addition pharmaceutiquement acceptables. Les hydrates ou solvates des composés de formule I ou des sels des composés de formule I font également partie intégrante de l'invention.

Parmi les acides minéraux convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Parmi les acides organiques convenant pour salifier un composé basique de formule I, on préfère les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique, toluènesulfonique, maléïque, fumarique, oxalique, citrique, tartrique, lactique et trifluoroacétique.

Parmi les composés selon la présente invention, on préfère tout particulièrement ceux dans lesquels R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène et le groupe pentapyranose est le 5-thio- β -D-xylopyranosyle.

Parmi les composés selon la présente invention, on préfère également les
5 composés dans lesquels R est l'hydrogène, le groupe $-\text{COCH}_3$ ou le groupe $-\text{COOCH}_3$.

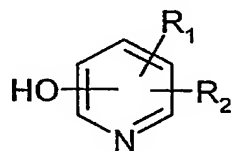
Les composés de formule I selon l'invention peuvent être préparés en mettant en œuvre les méthodes de glycosilation connues de l'homme de métier, notamment :

- 10 a) la méthode de HELFERICH décrite dans l'ouvrage « The Carbohydrate, Chemistry and Biochemistry », 2^{ème} édition, Academic Press, New-York-Londres 1972, Tome IA pages 292-294, par condensation d'un sucre peracétylé avec un hydroxyhétérocycle aromatique en présence d'un acide de Lewis ;
- 15 b) la méthode de KOENIGS-KNORR (idem, pages 295-299) par condensation d'un acylose halogéné avec un groupe hydroxy à caractère phénolique en présence d'un accepteur de protons, tels que le cyanure mercurique, l'imidazolate d'argent ou le trifluorométhylsulfonate d'argent.
- 20 c) La méthode de SCHMIDT par condensation d'un trichloracétimide d'osyle avec un hydroxyhétérocycle aromatique, en présence d'un acide de Lewis, tel que par exemple le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle ou l'éthérate de trifluorure de bore.

Les composés de formule I sont préparés de préférence selon des méthodes
25 dérivées des procédés référencés ci-dessus.

Selon un premier procédé général, on effectue les étapes consistant à :

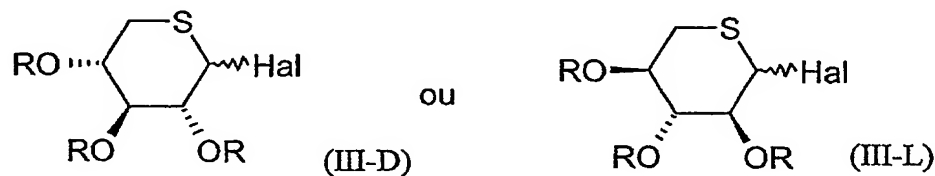
- a) faire réagir un pyridinol de formule :



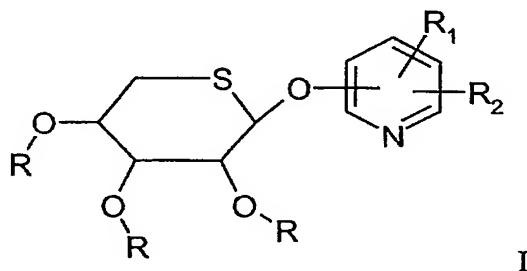
II

dans laquelle R_1 , R_2 représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 éventuellement substitué par un noyau aromatique,

5 avec un dérivé du 5-thioxylopyranose de formule :

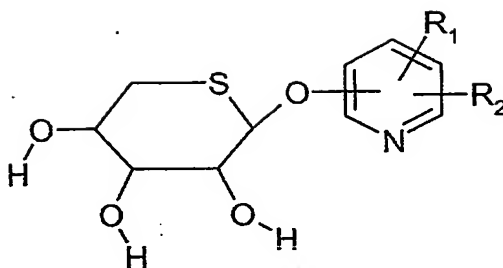


dans laquelle Hal représente un halogène, préférentiellement le brome et R
10 représente un groupe acyle en C_2 - C_6 , préférentiellement le groupe acétyle, dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile ou le toluène, en présence d'un sel d'argent, notamment l'oxyde ou l'imidazolate d'argent ou d'un sel de zinc (notamment l'oxyde ou le chlorure) en milieu anhydre, à une température comprise entre 25 et 80 °C et pendant 1 à 10 heures, pour obtenir le composé de
15 formule :



dans laquelle le groupe pentapyranose représente le D- ou le L-5-thioxylopyranose, et R, R_1 , R_2 conservent la même signification que dans les composés de départ ;

20 b) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I obtenu ci-dessus avec une solution d'ammoniac dans du méthanol pour réaliser la désacylation et ainsi remplacer le groupe acyle par des atomes d'hydrogène et obtenir le composé de formule :



Ia

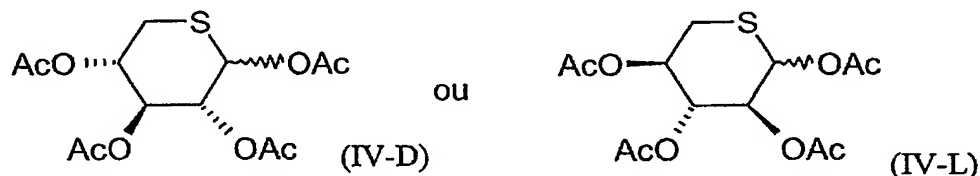
dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que ci-dessus ;

- c) si nécessaire, faire réagir l'un des composés I ou Ia obtenus ci-dessus avec un acide selon des méthodes connues de l'homme de métier pour obtenir le sel d'addition correspondant.

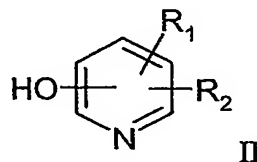
En variante de l'étape b) décrite ci-dessus, le remplacement du groupe acyle par un atome d'hydrogène peut être réalisé par action d'un alcoolate métallique, préférentiellement le méthylate de sodium, dans le méthanol, à une température comprise entre 0 et 30 °C et pendant 0,5 à 2 heures pour obtenir le composé de formule Ia à partir du composé de formule I dans laquelle R représente un groupe acyle en C_2-C_6 .

Selon un second procédé, les composés de formule I peuvent être obtenus par action du tétra-O-acétyl-5-thioxylopyranose de formule :

15



dans laquelle Ac représente le groupe acétyle avec un composé de formule :



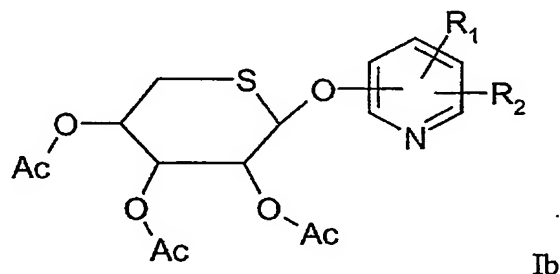
II

dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro,

trifluorométhyle, ou un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par un noyau aromatique,

dans un solvant aprotique, tel que par exemple le dichlorométhane, en présence d'un catalyseur de type acide de Lewis, par exemple le tétrachlorure d'étain, à une

- 5 température comprise entre 20 et 60 °C et pendant 1 à 2 heures, pour obtenir le composé de formule :

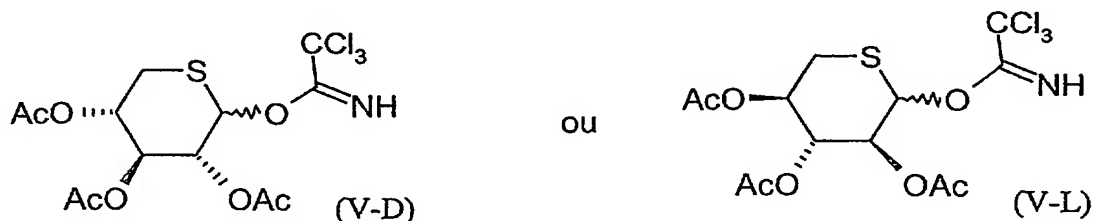


dans laquelle R₁ et R₂ conservent la même signification que dans les composés de départ.

- 10 Le composé de formule Ib peut ensuite être mis en réaction selon le protocole décrit dans le procédé précédent pour obtenir le composé pyranosyle non substitué et/ou le sel avec un acide.

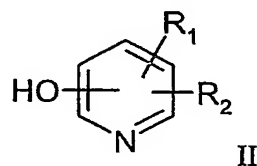
Selon un autre mode de préparation des composés de formule I, on fait

- 15 réagir un dérivé du thioxylose de formule :



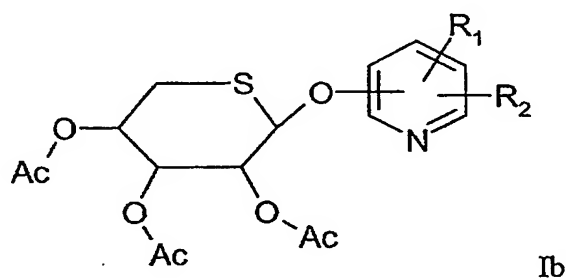
dans laquelle Ac représente le groupe acétyle,

avec un composé de formule :



dans laquelle dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que dans les composés de départ,

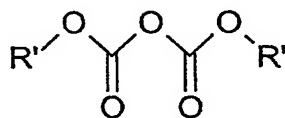
dans un solvant aprotique, tel que le dichlorométhane, en présence d'un catalyseur tel que le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, à une température
5 comprise entre -25°C et la température ambiante et pendant 1 à 5 heures pour obtenir le thioxylopyranoside de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que dans les composés de
10 départ.

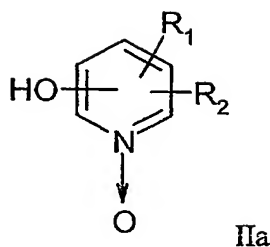
Le composé de formule Ib ainsi obtenu peut être ensuite mis en réaction comme précédemment pour obtenir les composés pyranosyle non substitué et/ou les sels d'acide.

Les composés de formule I dans laquelle R représente un groupe COOR'
15 peuvent être obtenus à partir des composés de formule Ia par action d'un pyrocarbonate de formule :



dans laquelle R' représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$, la réaction étant conduite dans un solvant aprotique, tel que par exemple l'acétonitrile et en présence d'une
20 base aprotique, telle que par exemple la 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP).

Les dérivés N-oxydes peuvent être obtenus par couplage d'un N-oxyde pyridinol de formule IIa :



avec un 5-thioxyypyranose de formule III-D ou III-L selon le mode opératoire décrit précédemment pour le premier procédé général.

5 Les sels d'ammonium quaternaire peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule I avec un halogénure organique convenable selon les modes opératoires classiques bien connus de l'homme du métier.

D'une façon générale on préfère utiliser le bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- α -D-xylopyranosyle ou le tétra-O-acétyl-5-thio- α -D-xylopyranose quand il
10 s'agit d'obtenir un dérivé du β -D-5-thio-xylopyranose

Les réactions de glycosylation décrites précédemment conduisent le plus souvent à un mélange des isomères de configuration α et β et il est généralement nécessaire d'optimiser les conditions opératoires afin d'obtenir des proportions favorables à l'isomère de configuration β . Pour cette raison, il peut être nécessaire
15 d'effectuer des purifications soit par recristallisation, soit par chromatographie, pour obtenir l'isomère β pur.

Les exemples suivants ont pour but d'illustrer l'invention, et ne sauraient en aucun cas en limiter la portée. Les points de fusion sont mesurés au banc Kofler et les valeurs spectrales de Résonance Magnétique Nucléaire sont caractérisées par
20 le déplacement chimique calculé par rapport au TMS, par le nombre de protons associés au signal et par la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet). La fréquence de travail et le solvant utilisé sont indiqués pour chaque composé.

Exemple 1**3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside**

On mélange 2,15 g (15,8 mM) de chlorure de zinc anhydre, 1g (10,5 mM) de 3-hydroxypyridine et 3 g de tamis moléculaire 13X dans 10 ml de toluène et 10 ml d'acétonitrile. Le mélange est agité pendant 15 mn puis chauffé à 60 °C et placé à l'abri de la lumière. On ajoute 2,2 g (12,6 mM) d'imidazolate d'argent et 4,5 g (12,6 mM) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- α -D-xylopyranosyle. Le mélange est agité pendant 18 heures à 60 °C puis filtré. On ajoute 50 ml d'acétate d'éthyle au filtrat et la phase organique est lavée avec une solution de soude 1N (on observe une floculation qui est éliminée par filtration sur un lit d'adjuvant de filtration). La phase organique séparée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est cristallisé par addition d'éther éthylique ; les cristaux obtenus sont filtrés et séchés. On obtient ainsi 1,45 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 37 %).

F = 147 °C

$[\alpha]^{24}_D = -84^\circ$ (c = 0,10 ; CHCl₃)

Exemple 1A**3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside, méthanesulfonate**

On dissout 0,5 g (1,35 mM) du composé obtenu selon l'exemple 1 dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 50 ml d'éther éthylique dans et une solution de 0,13 g (1,35 mM) d'acide méthanesulfonique dans 1 ml de dichlorométhane et 0,2 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes et le précipité est séparé de la phase liquide puis trituré dans l'éther éthylique. Les cristaux formés sont filtrés, rincés et séchés. On obtient ainsi 0,5 g du sel attendu, sous forme de cristaux blancs (rendement = 80 %).

F = 104 °C

$[\alpha]^{20}_D = -82^\circ$ (c = 0,32 ; CH₃OH)

Exemple 2**3-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside**

On mélange 1,35 g (3,6 mM) du composé obtenu selon l'exemple 1 avec 50 ml d'une solution 7 moles/l d'ammoniac dans le méthanol et on agite ce milieu

réactionnel pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et les cristaux obtenus sont repris dans 30 ml de méthanol à reflux. Après refroidissement à 10 °C, les cristaux sont séparés par filtration et séchés. On obtient ainsi 0,75 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 84 %).

F = 219 °C

$[\alpha]^{22}_D = -99^\circ$ (c = 0,445 ; DMSO)

Exemple 2A

3-pyridinyl 5-thio-β-D-xylopyranoside, méthanesulfonate

On prépare une suspension de 10 g (41,1 mM) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 100 ml de méthanol et on ajoute rapidement une solution de 2,8 ml (4,15 g ; 43,1 mM) d'acide méthanesulfonique dans 40 ml de méthanol. Le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Il se forme une solution puis un précipité. Le solide obtenu est séparé par filtration et recristallisé dans environ 200 ml d'un mélange méthanol-eau (95/5). On obtient ainsi 9 g du sel attendu, sous forme d'une poudre beige (rendement = 64 %).

F = 168 °C

$[\alpha]^{29}_D = -110^\circ$ (c = 0,3 ; H₂O)

Exemple 2B

3-pyridinyl 5-thio-β-D-xylopyranoside, hémisulfate

On prépare une suspension de 0,5 g (2,05 mM) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 2 ml de méthanol et on ajoute 30 ml d'eau et 52,5 µl d'acide sulfurique. Le mélange est agité pendant 15 mn à température ambiante puis congelé et lyophilisé. Le lyophilisat obtenu est repris dans 25 ml d'eau et à nouveau lyophilisé. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 95%)

F = 80°C

$[\alpha]^{28}_D = -48,8^\circ$ (c = 0,5 ; DMSO)

Exemple 2C**3-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside, chlorhydrate**

On prépare une suspension de 5 g (20,55 mM) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 20,5 ml d'une solution N de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. On ajoute ensuite 2 ml de méthanol. Il se forme une gomme qui cristallise. Le mélange est agité pendant 1 heure, puis le précipité est séparé par filtration, séché et recristallisé dans de l'éthanol à 95 %. Après séchage on obtient le composé attendu (contient une mole d'éthanol pour une mole de sel) sous forme de cristaux beiges (rendement = 90 %). Le produit est repris en solution dans l'eau et lyophilisé. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre beige.

F = 120 °C

$[\alpha]_D^{23} = -149^\circ$ (c = 0,2 ; H₂O)

Exemple 2D**3-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside, bromhydrate**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2C, en ajoutant le bromure d'hydrogène en solution dans l'éther éthylique à une suspension du composé selon l'exemple 2 dans le méthanol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige. (Rendement = 30%)

$[\alpha]_D^{28} = -73^\circ$ (c = 0,57; DMSO)

Exemple 3**3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -L-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- α -L-xylopyranosyle, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'acétate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 10 %).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ = 8,40 (d, 1H) ; 8,33 (dd, 1H) ; 7,38 (m, 1H) ; 7,26 (m, 1H) ; 5,52 (t, 1H) ; 5,14 (m, 3H) ; 3,00 (m, 1H) ; 2,68 (m, 1H) ; 2,06 (m, 9H).

Exemple 4**3-pyridinyl 5-thio-β-L-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 3, on obtient le composé attendu sous forme d'une poudre blanc cassé
5 (rendement = 27 %).

F = 216 °C

$[\alpha]^{32}_D = + 95^\circ$ (c = 0,36 ; DMSO)

Exemple 5**2-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside**

10 On prépare une solution de 0,5 g (5,2 mM) de 2-hydroxypyridine dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute 2,5 g (5,7 mM) de trichloroacétimide de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-α-D-xylopyranosyle. Le mélange est refroidi à - 20 °C et on ajoute, sous agitation, 2,7 ml d'une solution 0,2 M de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle. Le milieu réactionnel est maintenu
15 sous agitation pendant 4 heures à 0 °C, puis on ajoute 0,5 ml de diisopropyléthylamine, et on concentre sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est cristallisé par addition d'un mélange éther éthylique/méthylcyclohexane. Le produit brut est isolé et recristallisé dans un mélange méthanol-eau. On obtient ainsi 1,07 g du produit attendu sous forme
20 d'une poudre beige (rendement = 55 %).

F = 138 °C

$[\alpha]^{32}_D = - 66^\circ$ (c = 0,38 ; CHCl₃)

Exemple 6**2-pyridinyl 5-thio-β-D-xylopyranoside**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 5, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 78 %).

F = 196 °C

$[\alpha]^{23}_D = - 73^\circ$ (c = 0,46 ; DMSO)

Exemple 7**pyridin-3-yl N-oxyde 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du N-oxyde du 3-pyridinol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre beige clair
 5 (rendement = 10 %).

F = 161 °C

$[\alpha]_D^{28} = -96^\circ$ (c = 0,58 ; CHCl₃)

Exemple 8**pyridin-3-yl N-oxyde 5-thio- β -D-xylopyranoside**

10 On dissout 2,65 g (6,9 mM) du composé obtenu selon l'exemple 7 dans 50 ml de méthanol et on ajoute, à température ambiante, 0,265 ml d'une solution de méthylate de sodium à 8 % dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 mn. On ajoute de l'eau de façon à dissoudre le précipité formé, puis on ajoute de la résine IR 120 (forme acide) de façon à amener le pH du mélange à
 15 environ 6. La résine est ensuite éliminée par filtration et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé dans le méthanol, séparé par filtration puis dissout dans 40 ml d'eau à chaud. La solution est filtrée puis lyophilisée. On obtient ainsi 1,48 g du composé attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 83 %).

20 F = 98 °C

$[\alpha]_D^{28} = -90^\circ$ (c = 0,48 ; DMSO)

Exemple 9**4-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 4-hydroxypyridine, on
 25 obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 12 %).

F = 152-158 °C

$[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (c = 1,00 ; CHCl₃)

Exemple 10**4-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 9, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé
 5 (rendement = 59 %).

F = 165-168 °C

$[\alpha]_D^{20} = -94^\circ$ (c = 1,00 ; DMSO)

Exemple 11**2-méthyl-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside**

10 On mélange 6 g (73,7 mM) d'oxyde de zinc, 2,6 g (19 mM) de chlorure de zinc et 4 g de tamis moléculaire 4Å. On dessèche parfaitement ce mélange puis on ajoute 2 g (18,3 mM) de 2-méthyl-3-pyridinol et 6,6 g (18,6 mM) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- α -D-xylopyranosyle dans 40 ml de toluène et 40 ml
 15 est concentré sous pression réduite et le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange acétate d'éthyle/hexane (7/3 puis 100 % acétate d'éthyle ; v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 7 %).

20 RMN ^1H (300 MHz ; CDCl_3) 2,04 (s, 3H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,07 (s, 3H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,70 (dd, 1H) ; 2,98 (dd, 1H) ; 5,16 (m, 3H) ; 5,77 (t, 1H) ; 7,12 (m, 1H) ; ; 7,37 (d, 1H) ; 8,19 (m, 1H).

Exemple 12**2-méthyl-3-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside**

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 11, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin beige (rendement = 98 %).

F = 187 °C

$[\alpha]_D^{23} = -84^\circ$ (c = 0,2 ; DMSO)

Exemple 13**2-(phénylméthyl)-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 2-(phénylméthyl)-3-pyridinol, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 25 %).

F = 163-166 °C

$[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ (c = 1,00 ; CHCl₃)

Exemple 14**2-(phénylméthyl)-3-pyridinyl 5-thio-β-D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 13, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé (rendement = 54 %).

F = 156 °C

$[\alpha]_D^{20} = -97^\circ$ (c = 1,00 ; DMSO)

Exemple 15**2-éthyl-6-méthyl-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 2-éthyl-6-méthyl-3-pyridinol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 19 %).

F = 123-127 °C

$[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ (c = 1,00 ; CHCl₃)

Exemple 16**2-éthyl-6-méthyl-3-pyridinyl 5-thio-β-D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 8, au départ du composé obtenu selon l'exemple 15, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 58 %).

F = 172-174 °C

$[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ (c = 1,00 ; DMSO)

Exemple 17**5-chloro-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du 5-chloro-3-pyridinol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 29 %).

5 F = 160 °C

$[\alpha]^{24}_D = -73^\circ$ (c = 0,48 ; CHCl₃)

Exemple 18**5-chloro-3-pyridinyl 5-thio-β-D-xylopyranoside**

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon l'exemple 17, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 90 %).

F = 184 °C

$[\alpha]^{24}_D = -82^\circ$ (c = 0,47 ; DMSO)

Exemple 19**15 2-cyano-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside**

On prépare une solution de 1,7 g (14,17 mM) de 2-cyano-3-pyridinol dans 30 ml d'acétonitrile et on ajoute, à l'abri de la lumière, 4,3 g (18,3 mM) d'oxyde d'argent et 3 g de tamis moléculaire 13X. Le mélange est agité pendant 10 mn à 50 °C puis on ajoute 6,5 g (18,3 mM) de bromure de 2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-xylopyranoside et on maintient le mélange réactionnel pendant 18 heures sous agitation à 50 °C. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et filtré sur adjuvant de filtration. Le filtrat est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau, une solution N de soude puis à l'eau jusqu'à pH neutre, et enfin séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. L'huile résiduelle est
20 cristallisée par addition d'éther éthylique. On obtient 0,89 g du produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 16 %).

RMN ¹H (300 MHz ; CDCl₃) δ : 8,43 (m, 1H) ; 7,53 (m, 2H) ; 5,49 (t, 1H) ; 5,30 (d, 1H) ; 5,19 (m, 2H) ; 3,18 (m, 1H) ; 2,76 (m, 1H) ; 2,10 (m, 9H).

Le produit contient une faible proportion de dérivés α, dont le proton anomère
30 donne des signaux à δ = 5,76 et δ = 5,63).

Exemple 20**2-cyano-3-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 19, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs
- 5 (rendement = 60 %).

F = 174 °C

$[\alpha]^{23}_D = -43^\circ$ (c = 0,30 ; DMSO)

Exemple 21**6-méthyl-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside**

- 10 En opérant de façon analogue à l'exemple 11, au départ de 6-méthyl-3-pyridinol, on obtient le produit brut qui est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/éther éthylique (1/1 ; v/v), puis recristallisation dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'un solide jaune (rendement = 20 %).

15 F = 130 °C

$[\alpha]^{22}_D = -65^\circ$ (c = 0,17 ; CHCl₃)

Exemple 22**6-méthyl-3-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside**

- En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 21, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs
- 20 (rendement = 80 %).

F = 233 °C

$[\alpha]^{22}_D = -90^\circ$ (c = 0,155 ; CH₃OH)

Exemple 23

- 25 **Acide 5-[(2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranosyl)oxy]-3-pyridinecarboxylique, méthyl ester**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ du 5-hydroxy-3-pyridinecarboxylate de méthyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 7 %).

30 F = 50 °C

$$[\alpha]^{24}_D = -8^\circ (c = 0,3 ; \text{CH}_3\text{OH})$$

Exemple 24

Acide 5-[(5-thio- β -D-xylopyranosyl)oxy]-3-pyridinecarboxylique, méthyl ester

- 5 En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 23, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre fine beige (rendement = 99 %).

$$F = 137^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]^{24}_D = -48^\circ (c = 0,3 ; \text{CH}_3\text{OH})$$

10 **Exemple 25**

2-bromo-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 2-bromo-3-pyridinol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 40 %).

$$F = 161^\circ\text{C}$$

- 15 $[\alpha]^{22}_D = -66^\circ (c = 1,8 ; \text{CHCl}_3)$

Exemple 26

2-bromo-3-pyridinyl 5-thio- β -D-xylopyranoside

En opérant de façon analogue à l'exemple 2, au départ du composé obtenu selon l'exemple 25, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 85 %).

$$F = 151^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]^{22}_D = -51^\circ (c = 0,16 ; \text{DMSO})$$

Exemple 27

2-nitro-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio- β -D-xylopyranoside

- 25 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ de 2-nitro-3-pyridinol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé (rendement = 28 %).

$$F = 178^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]^{22}_D = -132^\circ (c = 0,25 ; \text{CHCl}_3)$$

Exemple 28**6-méthyl-2-nitro-3-pyridinyl 2,3,4-tri-O-acétyl-5-thio-β-D-xylopyranoside**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, au départ de 6-méthyl-2-nitro-3-pyridinol, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche
 5 (rendement = 11 %).

F = 154 °C

$[\alpha]_D^{21} = -92^\circ$ (c = 0,48; CHCl₃)

Exemple 29**3-pyridinyl 2,3,4-tris-O-(2-méthylpropanoyl)-5-thio-β-D-xylopyranoside**

10 On prépare une solution de 0,6 g (2,4 mM) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 25 ml de pyridine et on ajoute 30 mg (0,24 mM) de 4-(diméthylamino)pyridine. On ajoute ensuite sous agitation et à température ambiante, 1,18 g (11 mM) de chlorure de 2-méthylpropanoyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à 60 °C, puis dilué avec 60 ml de toluène et
 15 concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (75/25 ; v/v). On obtient ainsi 810 mg du composé attendu (rendement = 73 %).

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO) δ : 8,33 (m, 1H) ; 8,26 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ;
 20 7,40 (m, 1H) ; 5,96 (d, 1H) ; 5,34 (m, 2H) ; 5,01 (m, 1H) ; 3,04 (m, 1H) ; 2,88 (m, 1H) ; 2,42 (m, 3H) ; 1,02 (m, 12H) ; 0,94 (t, 6H).

Exemple 29A**3-pyridinyl 2,3,4-tris-O-(2-méthylpropanoyl)-5-thio-β-D-xylopyranoside, méthanesulfonate**

25 On prépare une solution de 802 mg (1,76 mM) du composé obtenu selon l'exemple 29 dans 5 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 2 ml d'éther éthylique, puis une solution de 131 µl (1,78 mM) d'acide méthanesulfonique dans 4 ml de tétrahydrofurane. Il se forme un précipité blanc. Le mélange réactionnel est agité 15 mn puis refroidi à 5 °C et filtré. On obtient ainsi 768 mg du sel attendu sous
 30 forme d'une poudre blanche (rendement = 81 %).

F = 215 °C

$$[\alpha]^{24}_D = -70^\circ \text{ (c = 0,44; CH}_3\text{OH)}$$

Exemple 30

3-pyridinyl 2,3,4-tris-O-(3-méthylbutanoyl)-5-thio-β-D-xylopyranoside

En opérant de façon analogue à l'exemple 29, au départ du chlorure de
 5 3-méthylbutanoyle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc
 (rendement = 53 %).

RMN ¹H (300 MHz ; DMSO) δ : 8,52 (m, 1H) ; 8,41 (m, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ;
 7,65 (m, 1H) ; 6,00 (d, 1H) ; 5,40 (t, 1H) ; 5,30 (t, 1H) ; 5,00 (m, 1H) ; 3,00 (m,
 2H) ; 2,12 (m, 6H) ; 1,95 (m, 3H) ; 0,82 (m, 18H).

Exemple 30A

3-pyridinyl 2,3,4-tris-O-(3-méthylbutanoyl)-5-thio-β-D-xylopyranoside, méthanesulfonate

En opérant de façon analogue à l'exemple 29A, au départ du composé obtenu
 selon l'exemple 30, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche
 15 (rendement = 59 %).

F = 164 °C

$$[\alpha]^{24}_D = -68^\circ \text{ (c = 0,28; CH}_3\text{OH)}$$

Exemple 31

3-pyridinyl 2,3,4-tris-O-(3-méthoxycarbonyl)-5-thio-β-D-xylopyranoside

20 On prépare une suspension de 0,3 g (1,23 mM) du composé obtenu selon
 l'exemple 2 dans 10 ml d'acétonitrile et 10 ml de tétrahydrofurane et on ajoute
 environ 30 mg de 4-(diméthylamino)pyridine et 300 mg de tamis moléculaire 4Å.
 On ajoute ensuite 0,8 ml (7,5 mM) de pyrocarbonate de diméthyle. Le mélange est
 agité pendant 24 heures à température ambiante et filtré. Le filtrat est concentré
 25 sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice
 en éluant à l'aide d'un mélange acétate d'éthyle/hexane (7/3 ; v/v). On obtient
 ainsi 0,25 g du composé attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement =
 50 %).

F = 62 °C

$$30 \quad [\alpha]^{23}_D = -78^\circ \text{ (c = 0,15; CHCl}_3\text{)}$$

Exemple 31A**3-pyridinyl 2,3,4-tris-O-(3-méthoxycarbonyl)-5-thio-β-D-xylopyranoside, chlorhydrate**

On prépare une solution de 560 mg (1,34 mM) du composé obtenu selon l'exemple 31 dans 150 ml d'éther éthylique anhydre et on ajoute 0,56 ml d'une solution de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique (solution 2,3 N). Le sel précipite sous forme d'un solide très fin, que l'on extrait avec de l'eau pure. La phase aqueuse séparée est lyophilisée. On obtient ainsi 550 mg du composé attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 90 %).

10 F = 155 °C

$[\alpha]_D^{22} = -34^\circ$ (c = 0,55; DMSO)

Exemple 31B**3-pyridinyl 2,3,4-tris-O-(3-méthoxycarbonyl)-5-thio-β-D-xylopyranoside, méthanesulfonate**

15 On prépare une solution de 200 mg (0,48 mM) du composé obtenu selon l'exemple 31 et on ajoute 50 mg (0,52 mM) d'une solution d'acide méthanesulfonique dans 4 ml d'éther éthylique et 0,2 ml de méthanol. Le précipité formé est séparé par filtration, repris en solution dans l'eau et la solution est lyophilisée. On obtient ainsi 230 mg du sel attendu sous forme d'un fin solide blanc (rendement = 96 %).

F = 148 °C

$[\alpha]_D^{25} = -68^\circ$ (c = 0,18 CH₃OH)

Exemple 32**25 Chlorure de 1-[[[(diméthylamino)carbonyl]oxy]methyl]-3-[(5-thio-β-D-xylopyranosyl)oxy]pyridinium**

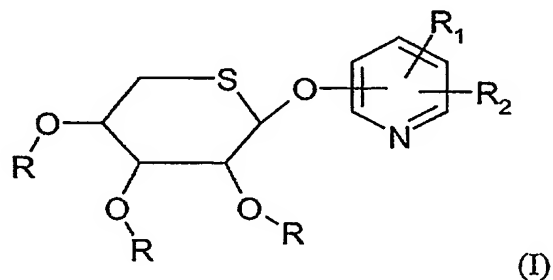
On mélange 1 g (4,1 mM) du composé obtenu selon l'exemple 2 dans 100 ml d'acétonitrile. On ajoute 0,62 g (4,1 mM) d'iodure de sodium et 0,68 g (4,9 mM) de chlorométhyl(diméthylamino)formate. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante, puis filtré. Le filtre est rincé avec 20 ml de dichlorométhane et 20 ml de méthanol et les filtrats rassemblés sont percolés sur une colonne de résine Dowex 1X8-200 Cl⁻, puis concentrés sous pression

réduite. Le résidu d'évaporation est trituré dans l'acétone. Le solide formé est séparé par filtration, repris en solution dans l'eau et lyophilisé. On obtient ainsi 800 mg du composé attendu sous forme d'un solide fin beige (rendement = 51 %).
F = 117 °C

5 $[\alpha]_D^{24} = -77^\circ$ (c = 0,22 CH₃OH)

Les structures des composés de formule I décrits ci-dessus sont reprises dans le tableau suivant (P indique la position du groupe D ou L-xylose sur le noyau pyridine) :

10



| Exemple | R1 | R2 | P | R | Sel |
|---------|---------------------------------|-------------------|-------|--|-------------------------|
| 1 | H | H | 3 (D) | Ac | - |
| 1A | H | H | 3 (D) | Ac | Ms |
| 2 | H | H | 3 (D) | H | - |
| 2A | H | H | 3 (D) | H | Ms |
| 2B | H | H | 3 (D) | H | HSulf |
| 2C | H | H | 3 (D) | H | Chlo |
| 2D | H | H | 3 (D) | H | Bromh |
| 3 | H | H | 3 (L) | Ac | - |
| 4 | H | H | 3 (L) | H | - |
| 5 | H | H | 2 (D) | Ac | - |
| 6 | H | H | 2 (D) | H | - |
| 7 | H | H | 3 (D) | Ac | N-Oxyde |
| 8 | H | H | 3 (D) | H | N-Oxyde |
| 9 | H | H | 4 (D) | Ac | - |
| 10 | H | H | 4 (D) | H | - |
| 11 | 2-CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 12 | 2-CH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 13 | 2-Bn | H | 3 (D) | Ac | - |
| 14 | 2-Bn | H | 3 (D) | H | - |
| 15 | 2-C ₂ H ₅ | 4-CH ₃ | 3 (D) | Ac | - |
| 16 | 2-C ₂ H ₅ | 4-CH ₃ | 3 (D) | H | - |
| 17 | 5-Cl | H | 3 (D) | Ac | - |
| 18 | 5-Cl | H | 3 (D) | H | - |
| 19 | 2-CN | H | 3 (D) | Ac | - |
| 20 | 2-CN | H | 3 (D) | H | - |
| 21 | 6-CH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 22 | 6-CH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 23 | 5-COOCH ₃ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 24 | 5-COOCH ₃ | H | 3 (D) | H | - |
| 25 | 2-Br | H | 3 (D) | Ac | - |
| 26 | 2-Br | H | 3 (D) | H | - |
| 27 | 2-NO ₂ | H | 3 (D) | Ac | - |
| 28 | 2-NO ₂ | 6-CH ₃ | 3 (D) | Ac | - |
| 29 | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CHCO | - |
| 29A | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CHCO | Ms |
| 30 | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CO | - |
| 30A | H | H | 3 (D) | (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CO | Ms |
| 31 | H | H | 3 (D) | COOCH ₃ | - |
| 31A | H | H | 3 (D) | COOCH ₃ | Chlor |
| 31B | H | H | 3 (D) | COOCH ₃ | Ms |
| 32 | H | H | 3 (D) | H | Cl ⁻ Quatern |

Bn = benzyl (Phénylméthyl)

Ms = méthane sulfonate

Chlor = chlorhydrate

Bromh = bromhydrate

Quatern = sel de pyridinium quaternaire

HSulf = hémisulfate

L'activité antithrombotique des composés selon l'invention a été étudiée *in vivo* chez le rat grâce à un test reproduisant une thrombose veineuse.

La thrombose veineuse a été induite selon le protocole décrit dans *Thromb. Haemost.* 1992, 67(1), 176-179. L'activité par voie intraveineuse ou par voie orale

5 a été étudiée selon le protocole opératoire suivant :

L'expérimentation est réalisée sur des rats mâles Wistar, non à jeun, pesant 250 à 280 g et répartis en groupes de 10 animaux chacun. Les produits à tester sont administrés soit par voie orale (tubage) en solution ou en suspension dans du sérum physiologique, soit par injection intraveineuse, en solution dans du sérum
10 physiologique ou dans un mélange PEG400/eau. La concentration des composés est calculée de façon à faire absorber une quantité de solution de 2 ml/kg par voie orale et 1 ml/kg par injection intraveineuse. Une thrombose est induite à un temps T (0,5, 2, 4 ou 8 heures) après l'administration du produit et le thrombus formé est prélevé et pesé. Pour induire cette thrombose, on réalise une stase veineuse sous
15 hypercoagulation, selon la technique décrite par WESSLER (*J. Applied Physiol.* 1959, 943-946) en utilisant en tant qu'agent hypercoagulant une solution de facteur X activé (Xa), fournie par la société Biogenic (Montpellier), et dosée à 7,5 nKat/kg. La stase veineuse est effectuée 15 secondes exactement après l'injection de l'agent hypercoagulant. L'activité des composés testés a été contrôlée à
20 différentes doses, après qu'ils aient été administrés soit par voie orale (*p.o.*) soit par voie intraveineuse (*i.v.*). L'induction de la thrombose a été faite 4 heures ou 8 heures après l'administration du composé par voie orale et 30 min ou 2 heures après administration du composé par voie intraveineuse. A titre d'exemple, les résultats des tests précédents sont reportés dans les tableaux suivants pour
25 quelques composés selon l'invention (l'activité est exprimée par le pourcentage d'inhibition de la formation du thrombus, observé en présence du composé selon l'invention, par rapport au poids du thrombus formé en l'absence du composé).

Tableau I : Activité par voie orale

| Exemple | Dose (mg/kg) | Temps (h) | Activité |
|---------|--------------|-----------|----------|
| 1A | 6 | 4 | 51 |
| 2 | 3 | 4 | 90,8 |
| 2 | 1,5 | 4 | 67,3 |
| 2C | 6 | 4 | 55 |
| 2A | 4,2 | 2 | 96 |
| 12 | 3 | 4 | 52,3 |
| 18 | 3 | 4 | 46,5 |
| 20 | 3 | 4 | 50 |
| 31A | 5,6 | 4 | 63 |
| 31B | 8 | 4 | 94 |

Tableau II : Activité par voie intraveineuse

5

| Exemple | Dose (mg/kg) | Temps (h) | Activité |
|---------|--------------|-----------|----------|
| 1A | 4 | 2 | 83 |
| 2 | 2,5 | 2 | 72 |
| 2A | 2,5 | 2 | 68 |
| 2A | 5 | 2 | 94 |
| 2C | 2,5 | 2 | 71,8 |
| 2C | 4 | 2 | 95 |
| 31B | 5 | 2 | 88 |

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention présentent une activité antithrombotique veineuse, à la fois par voie orale et par voie intraveineuse.

- 10 La présente invention a donc pour objet un composé de formule (I) selon l'invention ainsi que ses sels avec un acide, solvates et hydrates pharmaceutiquement acceptables pour leur utilisation en tant que médicament. Le composé de formule (I) ou un de sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pourra être utilisé pour la préparation d'un médicament
- 15 antithrombotique destiné, en particulier, au traitement ou à la prévention des troubles de la circulation veineuse et notamment, pour corriger certains paramètres hématologiques sensibles au niveau veineux.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) ou un de ses sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions pharmaceutiques contiennent en général des excipients convenables. Lesdits excipients sont choisis
5 selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaités, en particulier orale ou injectable.

Ces compositions pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes classiques bien connues de l'homme du métier. Par exemple, les composés selon l'invention peuvent être formulés avec des excipients physiologiquement
10 acceptables pour obtenir une forme injectable à utiliser directement, une forme injectable à préparer extemporanément ou une forme solide pour administration par voie orale telle que, par exemple, une gélule ou un comprimé.

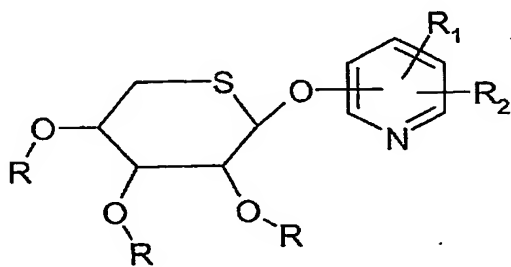
A titre d'exemple, une forme injectable peut être préparée de préférence par lyophilisation d'une solution filtrée et stérilisée contenant le composé selon l'invention et un excipient soluble en quantité nécessaire et suffisante pour obtenir
15 une solution isotonique après addition extemporanée d'eau pour injection. Une forme administrable par voie orale sera de préférence présentée sous forme d'une gélule contenant le composé de l'invention broyé finement ou mieux, micronisé, et mélangé avec des excipients connus de l'homme du métier, tel que par exemple du
20 lactose, de l'amidon prégélatinisé, du stéarate de magnésium.

Afin d'obtenir l'effet thérapeutique ou prophylactique désiré, chaque dose unitaire peut contenir 10 à 500 mg d'au moins un composé selon l'invention.

REVENDEICATIONS

1) Nouveaux composés du thioxylose, caractérisés en ce qu'ils sont choisis
5 parmi :

a) les composés de formule :



dans laquelle :

- le groupe pentapyranosyle représente un groupe 5-thio- β -D-xylopyranosyle
10 ou un groupe 5-thio- β -L-xylopyranosyle,
- R représente un atome d'hydrogène, un groupe acyle en C₂-C₆, ou un groupe -COOR',
- R' représente un groupe alkyle en C₁-C₃,
- R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome
15 d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, ou un groupe alkyle en C₁-C₄ éventuellement substitué par un noyau aromatique ;
- b) leurs sels d'addition, oxydes ou sels d'ammonium quaternaires.

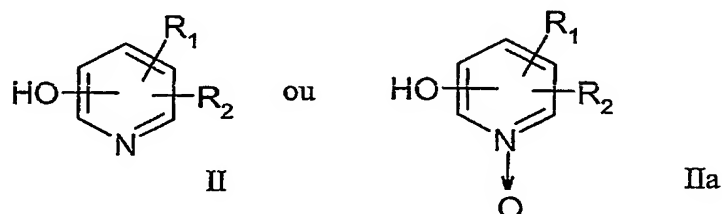
2) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le groupe pentapyranosyle est le groupe 5-thio- β -D-xylopyranosyle.

20 3) Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène.

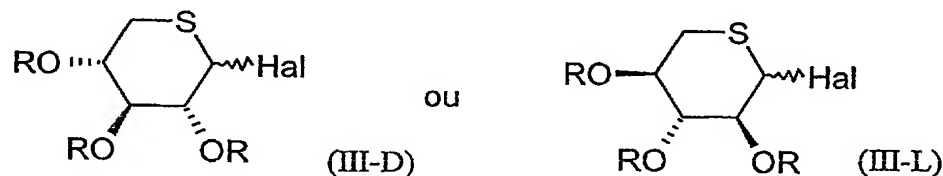
4) Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R représente un atome d'hydrogène.

25 5) Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R représente un groupe COCH₃ ou un groupe COOCH₃.

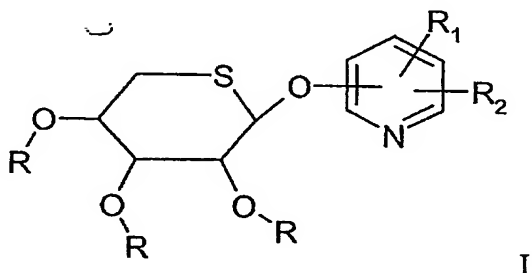
a) faire réagir un pyridinol de formule :



10

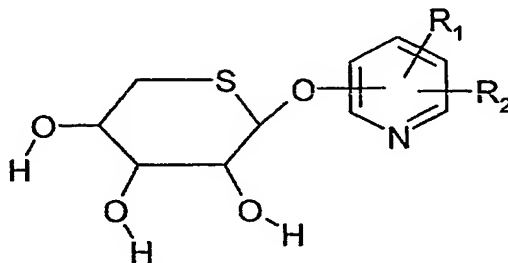


15 dans laquelle Hal représente un halogène, préférentiellement le brome et R représente un groupe acyle en C₂-C₆, dans un solvant aprotique, en présence d'un sel d'argent ou d'un sel de zinc en milieu anhydre, à une température comprise entre 25 et 80 °C et pendant 1 à 10 heures, pour obtenir le composé de formule I ou le N-oxyde correspondant :



20 dans laquelle le groupe pentapyranose représente le D- ou le L-5-thioxylopyranose, et R, R₁, R₂ conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I obtenu ci-dessus avec une solution d'ammoniac dans du méthanol pour obtenir le composé de formule :

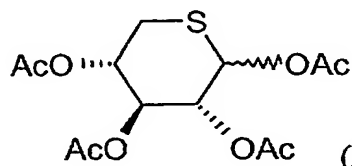


Ia

- 5 dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que ci-dessus ;
 c) si nécessaire, faire réagir l'un des composés I ou Ia obtenus ci-dessus avec un acide pour obtenir le sel d'addition correspondant ;
 d) si nécessaire, faire réagir l'un des composés de formule I ou Ia obtenus ci-dessus avec un halogénure organique pour obtenir le sel d'ammonium
 10 correspondant.

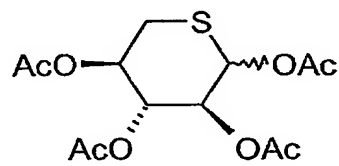
7) Procédé de fabrication d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

- a) faire réagir le tétra-O-acétyl-5-thioxopyranose de formule :



(IV-D)

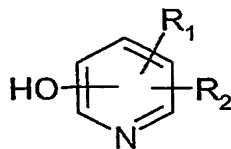
ou



(IV-L)

15

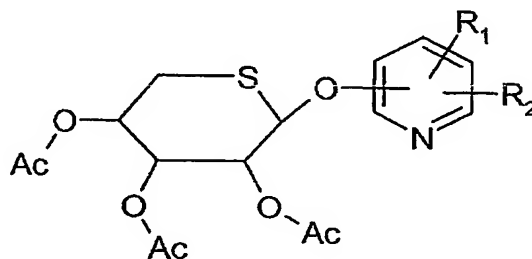
dans laquelle Ac représente le groupe acétyle avec un composé de formule :



II

- 20 dans laquelle R_1 , R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe cyano, nitro, trifluorométhyle, ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 éventuellement substitué par un noyau aromatique,

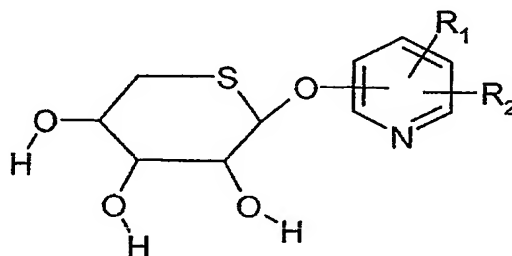
dans un solvant aprotique, en présence d'un catalyseur de type acide de Lewis, à une température comprise entre 20 et 60 °C et pendant 1 à 2 heures, pour obtenir le composé de formule :



Ib

- 5 dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) si nécessaire, faire réagir le composé de formule I obtenu ci-dessus avec le méthylate de sodium dans du méthanol pour obtenir le composé de formule :



Ia

- 10 dans laquelle R_1 et R_2 conservent la même signification que ci-dessus ;
- c) si nécessaire, faire réagir l'un des composés I ou Ia obtenus ci-dessus avec un acide pour obtenir le sel d'addition correspondant.
- 8) Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour son utilisation en tant que médicament.
- 15 9) Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement des thromboses, notamment les thromboses veineuses.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

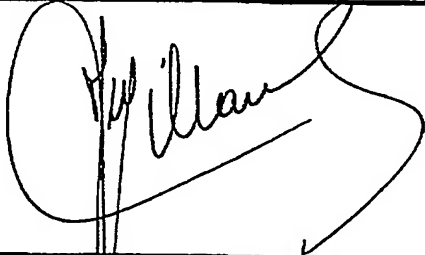
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

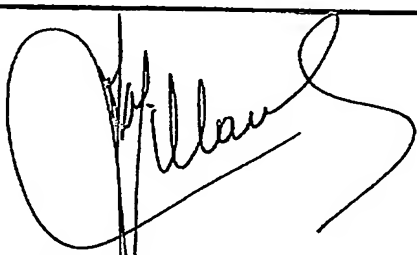
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|--|-----------------------------|--|----------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | 1H151440 0037 FR BN MLG/NT | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 03 11 264 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux composés du thioxylose, procédé de préparation, compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en thérapeutique. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : LABORATOIRES FOURNIER S.A. 42, rue de Longvic 21300 CHENOVE | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | BARBEROUSSE | |
| Prénoms | | Véronique | |
| Adresse | Rue | 13 rue de la Ruellotte | |
| | Code postal et ville | 21121 | HAUTEVILLE LES DIJON |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | SAMRETH | |
| Prénoms | | Soth | |
| Adresse | Rue | 33 rue de Dijon | |
| | Code postal et ville | 21121 | DAIX |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | BOUBIA | |
| Prénoms | | Benaïssa | |
| Adresse | Rue | 5 rue aux Grands Journaux | |
| | Code postal et ville | 21850 | SAINT APOLLINAIRE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 20/09/2004 Marie-Louise GILLARD CPI n° 92-1099 | |  | |

| | | | |
|--|----------------------|--|----------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | 1H151440 0037 FR BN MLG/NT | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 03 11 264 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux composés du thioxylose, procédé de préparation, compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en thérapeutique. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : LABORATOIRES FOURNIER S.A. 42, rue de Longvic 21300 CHENOVE | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | BELLAMY | |
| Prénoms | | François | |
| Adresse | Rue | 22 rue Basse | |
| | Code postal et ville | 21910 | SAULON-LA-RUE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | PEYROU | |
| Prénoms | | Vincent | |
| Adresse | Rue | 9 rue de la Vigne aux Loups | |
| | Code postal et ville | 21121 | HAUTEVILLE LES DIJON |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 20/09/2004 Maric-Louise GILLARD CPI n° 92-1099 | |  | |

FR 04/002409



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.